

Aus der Universitäts-Augenklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. RUDOLF WITMER

**Experimentelle Uveitis bei der Ratte nach subkutaner
Injektion von Freundschem Adjuvans**

Histologische Veränderungen der Uvea

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
RUTH LALIVE D'EPINAY-ZIMMERLI
von Fribourg

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Rudolf Witmer



BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507221_0063

Aus der Universitäts-Augenklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. RUDOLF WITMER

**Experimentelle Uveitis bei der Ratte nach subkutaner
Injektion von Freundschem Adjuvans**

Histologische Veränderungen der Uvea

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
RUTH LALIVE D'EPINAY-ZIMMERLI
von Fribourg



19

68

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Rudolf Witmer



Erschienen in «Ophthalmologica» 155: 271-289 (1968)

Curriculum vitae

Am 9. Februar 1942 wurde ich in Zürich geboren. Die ersten drei Jahre der Primarschule besuchte ich in Zürich. Die restliche Primarschulzeit und das Gymnasium absolvierte ich in Göttingen (DI), wo ich im Frühling 1961 die Maturitätsprüfung (Typ A) bestand.

Mit Ausnahme eines klinischen Semesters in Göttingen verbrachte ich meine vorklinischen und klinischen Semester in Zürich, wo ich auch im Herbst 1964 heiratete. Mein medizinisches Studium beschloß ich im November 1967 mit dem Staatsexamen in Zürich.

Einleitung

Die Frage nach der Aetiologie der endogenen Uveitis ist seit vielen Jahren das Thema zahlreicher klinischer und experimenteller Untersuchungen.

Im Jahre 1910 gelang es *Elschnig* [9] Meerschweinchen durch wiederholte intraperitoneale Injektionen von homologem bzw. heterologem Uveagewebe zu sensibilisieren und in ihrem Serum Uvea-spezifische Antikörper nachzuweisen. Doch waren weder bei diesen Tieren Augenveränderungen vorhanden, noch konnte er mit dem antikörperhaltigen Serum eine Uveitis bei anderen Tieren induzieren. Er schloß daraus, daß das aus einer verletzten Uvea freigesetzte Pigment aus unbekannten Gründen zum Auto-Antigen wird und somit zur sympathischen Ophthalmie führen kann. Diese Experimente wurden einige Jahre später von *Woods* [48] und anderen Autoren [7, 8, 21, 22, 23, 29, 37] wieder aufgenommen und in modifizierter Form bis heute immer wieder ausgeführt. So erscheint es so gut wie sicher, daß die sympathische Ophthalmie eine Autoimmunerkrankung ist, wobei aber bisher weder das Antigen identifiziert noch ein fraglicher Adjuvanseffekt durch unbekannte Erreger bewiesen oder ausgeschlossen werden konnte. Da jedoch allein die Uvea zahlreiche antigene Komponenten besitzt, wird diese Frage wohl nicht so bald eine befriedigende Lösung finden.

Ebenso wie bei der sympathischen Ophthalmie wird bei der endogenen Uveitis eine zumindest teilweise immunologisch bedingte Genese angenommen. Zur Bestätigung dieser Annahme wurden sehr viele Experimente vorgenommen, doch sind fast alle

kein geeignetes Modell für die menschliche endogene Uveitis, da immer ein Eingriff am Auge vorgenommen wurde, sei es die Injektion eines Antigens ins Auge selbst, oder die Traumatisierung des Auges, um die Freisetzung des Antigens aus der Blutbahn zu unterstützen [12, 22, 24, 28, 29, 43].

Daneben konnte aber doch einige Male eine experimentelle Uveitis ohne Berührung des Auges erzeugt werden, entweder durch mehrmalige [2, 3, 7, 8, 34, 38] oder sogar nur einmalige [10, 40, 41, 42] Injektion eines homologen bzw. heterologen Antigens oder durch sonstige körperfremde Substanzen. In diesem Sinne wohl die bisher beste Form fanden *Waksman* und *Bullington* [40], indem sie bei Ratten durch eine einmalige subkutane Injektion von Freundschem Adjuvans (*Mycobacterium tuberculosis* in Mineralöl) [13] eine Polyarthritis erzeugten und dabei in einem gewissen Prozentsatz eine Uveitis beobachteten. Dieses Experiment wurde in der Folge mit ähnlichen Resultaten wiederholt und erweitert [10, 11, 33]. Die so erzeugte Rattenarthritis und Uveitis zeigte viele Kennzeichen einer Immunreaktion vom verzögerten Typ [6, 18, 36].

1. Das Auftreten der Arthritis nach konstanter Latenzzeit von mehreren Tagen.

2. Die passive Übertragung ist nur durch zelluläre Elemente, nicht durch Serum möglich.

3. Eine Verkürzung der Latenzzeit bei Reinokulation (anamnestische Reaktion).

4. Eine vorwiegend mononukleäre Reaktion im histologischen Bild.

Auch hier ist das spezifische Antigen noch unbekannt. Grundsätzlich müssen folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen werden [26, 33, 39].

1. Die injizierten Mycobakterien selbst oder ein Substratanteil von ihnen.

2. Eine Gewebssubstanz, die durch die lokale Entzündungsreaktion an der Injektionsstelle frei wird.

3. Ein Komplex aus einer gewebeigenen und der injizierten Substanz.

Waksman [39] ist der Ansicht, es handle sich um die Wachsd-Fraktion des Tuberkelbakteriums, da er durch Injektion dieses Extraktes den Prozentsatz der Arthritiden erhöhen konnte. Ähnliche Resultate konnten mit *Mycobacterium phlei* [8, 26] und

Mycobacterium butyricum [11] und *Nocardia asteroides* [10] anstelle des *Mycobacterium tuberculosis* erzielt werden, so daß das Vorkommen verwandter Wachsfraktionen bei diesen Mikroorganismen naheliegt.

Von den für die experimentelle Uveitis geläufigen Beurteilungsmöglichkeiten — wie klinische und histologische Untersuchung, Antikörpernachweis im Kammerwasser und im Serum oder durch Hauttest, Nachweis zellständiger Antikörper durch passive Übertragung — beschäftigt sich die vorliegende Arbeit hauptsächlich mit den histologischen Augenveränderungen, wobei wir von den durch Waksman und Pearson ausgeführten Experimenten ausgegangen sind [26, 27, 40].

Methode

5—9 Wochen alte und 90—220 g schwere albinotische Ratten der Rasse Osborn-Mendel erhielten in den linken hinteren Fußballen eine einmalige subkutane Injektion von 0,05—0,08 ml Freundschem Adjuvans (hitzegetötete und getrocknete Tuberkelbakterien in Mineralöl [Bayol F Esso] in einer Konzentration von 3 mg Bakterien/ml Mineralöl). Insgesamt wurden 120 behandelte und 24 Kontrolltiere während 4—9 Wochen pro Gruppe 3—4mal wöchentlich makroskopisch und an der Spaltlampe untersucht. Dabei bekamen 3 Gruppen mit insgesamt 60 Tieren *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv (Lederle) und 2 Gruppen mit ebenfalls 60 Tieren *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra Difco. Die 24 Kontrolltiere erhielten die entsprechende Menge Mineralöl.

Daneben wurden noch einige Modifikationen dieses Experimentes durchgeführt, auf die in der Arbeit von Meier [20] eingegangen wird.

Die erkrankten Augen wurden in verschiedenen Abständen nach Auftreten der klinischen Symptome histologisch untersucht. Parallel dazu erfolgte die histologische Untersuchung der klinisch gesunden Augen der behandelten sowie der Kontrolltiere. Die Augen wurden in Paraffin oder Celloidin eingebettet und die Serienschnitte teils mit Hämatoxylin-Eosin, teils nach Van Gieson gefärbt.

Resultate

Von den 60 mit *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra Difco behandelten Tieren hatten 7 eine leichte, 5 eine angedeutete Arthritis und 1 davon eine vorübergehende einseitige Iritis, während von den 60 mit *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv Lederle behandelten Tieren 38 eine mittelschwere bis starke Arthritis und 12 eine deutliche Uveitis durchmachten, wovon die Hälfte doppelseitig waren.

An der Inokulationsstelle am linken Hinterfuß kam es immer zu einer entzündlichen Reaktion mit Rötung, Schwellung und Überwärmung, die jedoch nach 2—3 Tagen deutlich zurückging. Die Arthritis trat nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von 11—15 Tagen an einem oder mehreren Gelenken der drei übrigen durch die Injektion nicht betroffenen Extremitäten auf, wobei meist auch die der Inokulationsstelle benachbarten Gelenke erneut anschwellen. Die Dauer und Intensität der Arthritis war sehr variabel [20].

Die Augenveränderungen traten frühestens am 13. und spätestens am 39. Tag *post injectionem* auf, und zwar fast nur bei Tieren, die bereits eine Arthritis hatten. Das klinische Bild variierte von einer leichten vorübergehenden Iritis mit Hyperämie der Irisgefäße und einigen Zellen in der Vorderkammer bis zu einer schweren beidseitigen Iridozyklitis mit massivem fibrinösem und zellulärem, teils sogar hämorrhagischem Exsudat in der Vorder- und der Hinterkammer. Daraus resultierten gelegentlich ausgedehnte hintere Synechien (Abb. 1). Häufiger war ein recht milder Verlauf mit vollständiger klinischer Ausheilung innert frühestens 3 Tagen.

Infolge des individuell verschiedenen zeitlichen Auftretens der Krankheit und des unterschiedlichen Schweregrades der Uveitis lassen sich die Befunde der einzelnen Tage nicht absolut chronologisch vergleichen. Dennoch wird der Ablauf der histologischen Veränderungen während der ersten 7 Tage und am 14. Tag nach Auftreten der ersten klinischen Uveitissymptome untersucht.

Iris

Am ersten Tag imponiert vor allem die starke Hyperämie und ödematöse Schwellung. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein zellarmes fast rein fibrinöses Exsudat in der Vorderkammer. In einem Fall allerdings lag schon am 1. Tag ein massives zelluläres Exsudat vor. Am 2. und 3. Tag kommt es zu einer intensiven Vermehrung der Zellen im fibrinösen Exsudat der Vorderkammer, ebenso auf der Cornearückfläche und auf der Linsenvorderfläche. Dabei handelt es sich hauptsächlich um kleine Lymphozyten, einige polynukleäre Leukozyten, zahlreiche Makrophagen, teils mit phagozytierten polynukleären Leukozyten und vereinzelte polymorphon-

kleäre Leukozyten (Abb. 2). Gleichzeitig tritt eine diffuse Lymphozyten-Infiltration auf. Es beginnt eine Proliferation der normalerweise in der Iris vorkommenden Histiozyten. An der Irisoberfläche und etwas weniger ausgeprägt im Stroma finden sich neben den zunehmenden Lymphozyten-Infiltraten erstmals am 3. Tage größere mononukleäre Zellelemente mit teils rundem, teils nierenförmigem Kern und deutlicher Metachromasie des recht breiten Zytoplasmas, welche dem Typ der Mastzelle entsprechen. Zwischen diesen und den Lymphozyten sind noch vereinzelt polynukleäre Leukozyten eingestreut. Das Infiltrat ist diffus über die ganze Iris verteilt und zeigt keine perivaskuläre Konzentration.

Am 4. und 5. Tag wird das Bild vorwiegend mononukleär, zwar dominieren immer noch die Lymphozyten, aber die Mastzellen nehmen an Zahl deutlich zu und sind teilweise bereits degranuliert (Abb. 3). Die Proliferation der Histiozyten und Fibroblasten ist nicht übermäßig, dagegen sind neben den Infiltratzellen wie auch im Exsudat reichlich pyknotische Zellkerne anzutreffen. Bei einem Auge fällt am 5. Tag ein hauptsächlich aus Lympho- und Histiozyten bestehendes Irisknötchen auf (Abb. 4).

Das Exsudat weist in diesen Stadien zwei verschiedene Formen auf. In Irisnähe sind in den Maschen des Fibrinnetzes außer vereinzelt Makrophagen nur noch Lymphozyten und Fibroblasten eingelagert, während das Exsudat in der Vorderkammer von polymorpho-nukleären Leukozyten beherrscht wird. Bei 2 Tieren ist am 5. bzw. 6. Tag eine Hämorrhagie im Kammerwinkel vorhanden (Abb. 5).

Am 6. und 7. Tag verschwinden die Mastzellen zusehends. An ihre Stelle treten relativ unreife basophile Zellen, bei denen es sich um Vorstufen von Plasmazellen handeln könnte. Reife Plasmazellen konnten keine nachgewiesen werden.

Die am Ende der 2. Krankheitswoche untersuchten Irides zeigten außer einer geringen diffusen Lymphozyten-Infiltration keine pathologischen Befunde mehr.

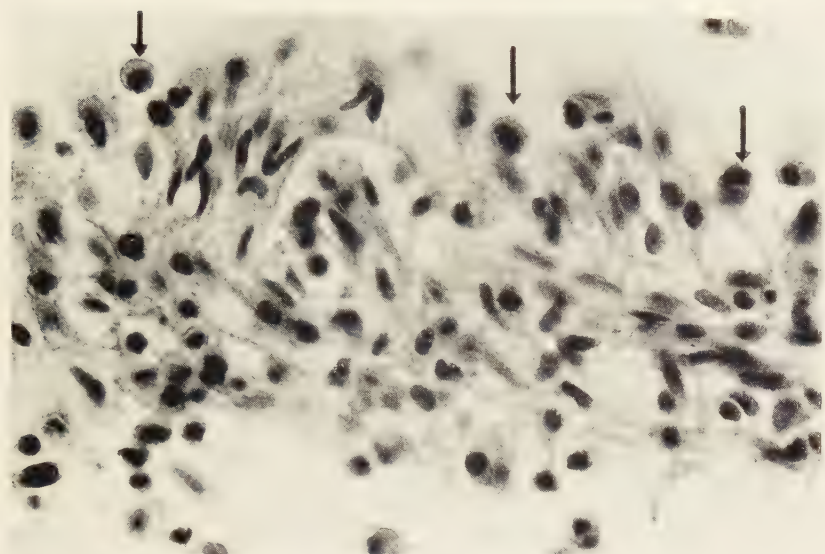
Ziliarkörper

Der Ziliarkörper weist bereits am 1. Tag eine massive zelluläre Invasion von kleinen und großen Lymphozyten, von stab- und segmentkernigen Neutrophilen und monozytoiden Elementen

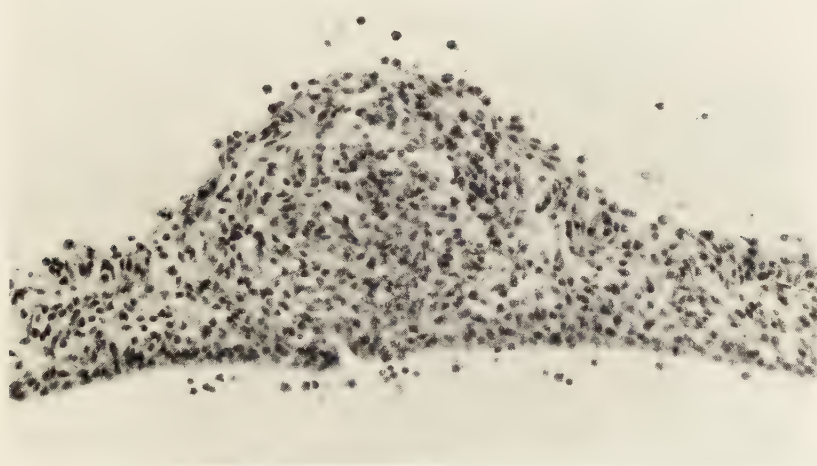


Abb. 1. Hintere Synechie bei schwerer bilateraler Iridozyklitis (16. Tag *post inj.* bzw. 3. Krankheitstag).

Abb. 2. Iridozyklitis mit fibrinösem Exsudat in der Vorder- und Hinterkammer, vorwiegend lymphozytäre Präzipitate auf der Linse (14. Tag *post inj.* bzw. 2. Krankheitstag).



3



4

Abb. 3. Irisinfiltrat mit einzelnen Mastzellen ($\leftarrow$) (20. Tag *post inj.* bzw. 5. Krankheitstag).

Abb. 4. Lympho- und histiozytäres Irisknötchen (20. Tag *post inj.* bzw. 5. Krankheitstag).

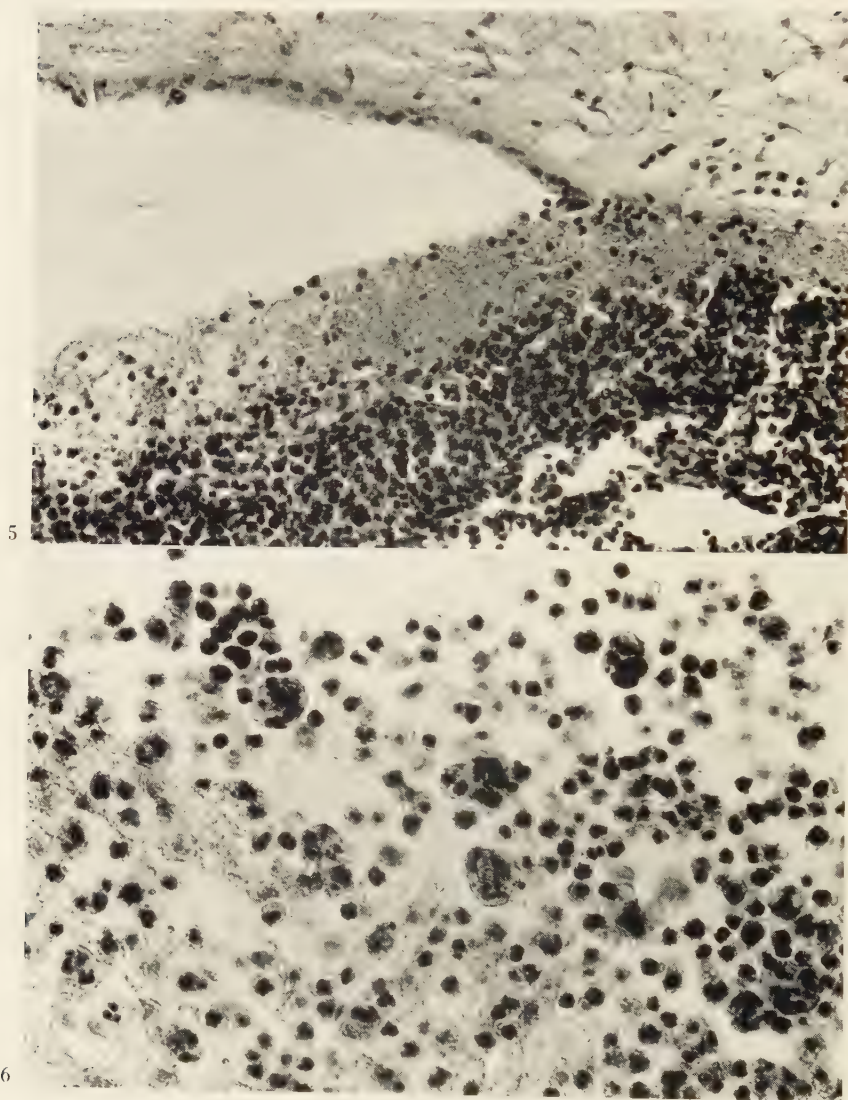
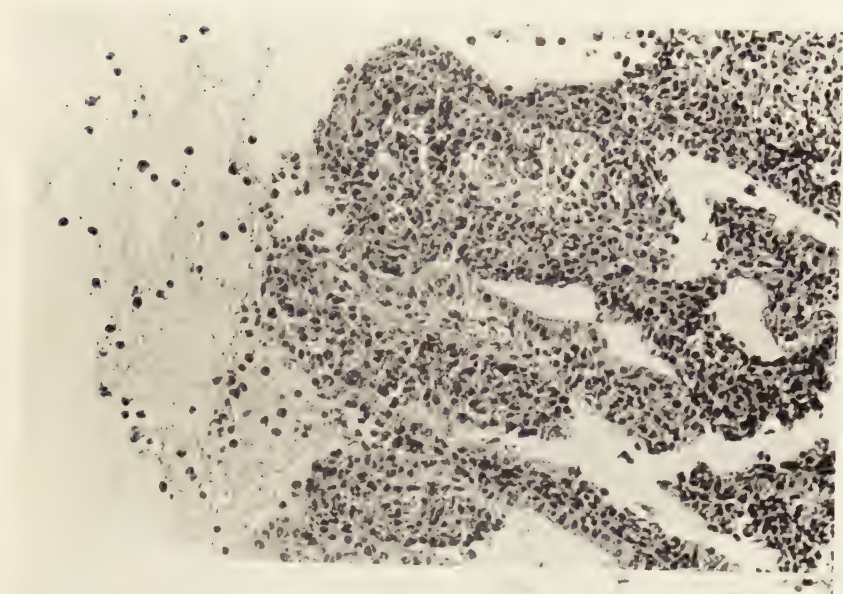
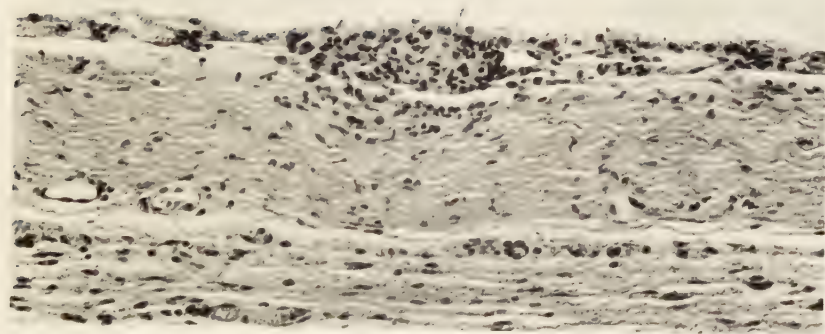


Abb. 5. Iridozyklitis mit Hämorrhagie im Kammerwinkel (20. Tag *post inj.* bzw. 6. Krankheitstag).

Abb. 6. Makrophagen in vorwiegend lymphozytärem Exsudat des Ziliarkörpers (18. Tag *post inj.* bzw. 3. Krankheitstag).



7



8

Abb. 7. Ziliarkörperinfiltrat. Exsudat mit vereinzelt polynukleären Leukozyten (14. Tag *post inj.* bzw. 2. Krankheitstag).

Abb. 8. Herdförmiges Lymphozyteninfiltrat der Chorioidea (20. Tag *post inj.* bzw. 7. Krankheitstag).

auf. Gleichzeitig besteht in unmittelbarer Nähe des Ziliarkörpers und der Iriswurzel ein voluminöses fibrinöses Exsudat mit vielen Zellen, von denen die zahlreichen Makrophagen, teils mit und teils noch ohne phagozytierte polynukleäre Leukozyten, besonders auffallen. Daneben finden sich auch freie polynukleäre Leukozyten, viele Mononukleäre zur Hauptsache Lymphozyten sowie unreife Elemente und vereinzelt polymorphonukleäre Leukozyten. Diese zelluläre Exsudation schlägt sich vorn zum Teil auf die Linse nieder und setzt sich nach hinten als Glaskörper-Infiltrat fort, wobei dort die Makrophagen fehlen.

Am 2. und noch stärker am 3. Tag sind im Exsudat kaum mehr freie polynukleäre Leukozyten anzutreffen. Die Mononukleären beherrschen neben den ins Auge springenden vollgestopften Makrophagen das Bild (Abb. 6). Der Ziliarkörper selbst ist ziemlich gleichmäßig von mononukleären und einigen polymorphonukleären Leukozyten durchsetzt (Abb. 7). Eine mäßige Histiozyten- und Fibrozytenproliferation ist nachweisbar. Das Glaskörper-Infiltrat bleibt mono- und polynukleär. Die Organisation des nur bei schwer erkrankten Augen reichlich vorhandenen Fibrins beginnt am 4. und 5. Tag mit einer deutlichen Fibroblastenproliferation. Etwa gleichzeitig treten im Infiltrat und auch zwischen den Processus ciliares Mastzellen mit sehr ausgeprägter Metachromasie auf.

Am 5. und 6. Tag uniformiert sich das Bild, indem fast nur noch mononukleäre Elemente und Kerntrümmer im Infiltrat und im Exsudat nachzuweisen sind. Neben den immer noch stark dominierenden Lymphozyten finden sich einige metachromatische Zellen mit plasma- und monozytoiden Kernen. Doch gibt es auch Tiere, die zu diesem Zeitpunkt bereits wieder histologisch normale Augen haben.

An den am Ende der 2. Woche untersuchten Augen konnten keine pathologischen Befunde am Ziliarkörper erhoben werden.

Chorioidea

Im Gegensatz zu den vorderen Uveaabschnitten ist an der Chorioidea kein schwerer pathologischer Befund zu erheben. Bei fast allen Tieren mit ausgeprägter Uveitis anterior ist die Chorioidea leicht hyperämisch, aber ohne sichere perivaskuläre Infiltra-

tion. Eine Ausnahme bilden nur zwei Tiere, eines vom 1. und eines vom 7. Krankheitstag (Abb. 8). Sie weisen an je einem Auge ein fokales Infiltrat der Chorioidea auf. Dieses besteht beim Tier vom 7. Tag nur aus kleinen Lymphozyten, beim anderen dagegen aus verschiedenen großen Lymphozyten und aus einzelnen Epitheloidzellen. Die Retina ist in diesem Bereich desorganisiert und adhärent.

Die Retina war im übrigen immer unauffällig, ebenso die Conjunctiva und die Sklera.

Diskussion

An den klinisch nicht erkrankten Augen konnte auch histologisch nie eine Uvea-Veränderung nachgewiesen werden, so daß die rein klinische Untersuchung für eine quantitative Auswertung des Experimentes ausgereicht hätte.

Das histologische Bild zeigt eine deutliche Korrelation zum klinischen Befund. Alle schwer erkrankten Augen haben histologisch entsprechend starke Veränderungen, während bei den klinisch milden Formen histologisch nur wenig oder fast keine Veränderungen nachzuweisen waren. Je früher erste klinische Erkrankungserscheinungen am Auge nachweisbar waren, desto schwerer verlief die Uveitis.

Die Resultate der histologischen Untersuchung ergeben eine fast ausschließliche Uveitis anterior. Dabei sind die Veränderungen in den einzelnen Abschnitten zu den verschiedenen Zeitpunkten sehr ähnlich. Es handelt sich um eine diffuse, fast rein mononukleäre Reaktion der Iris und des Ziliarkörpers. Doch muß hervorgehoben werden, daß in den ersten Tagen reichlich und später noch vereinzelt polynukleäre Leukozyten an der Reaktion teilnehmen und zwar um so intensiver und länger je schwerer die Uveitis war. Trotzdem kann mit Sicherheit eine purulente Entzündung, wie wir sie von bakteriellen Infekten kennen, ausgeschlossen werden.

Die rasche Elimination der polynukleären Leukozyten ist wohl der Aktivität der Makrophagen zuzuschreiben, die dann ihrerseits selbst innert weniger Tage daran zugrunde gehen und nur einige Kerntrümmer übrig lassen.

Eine pathologisch-anatomische Klassifizierung dieses histologischen Bildes paßt sicher in den Rahmen der nicht granuloma-

tösen Entzündungen, wobei aber im Unterschied zu Woods (48) ursprünglicher Definition mit dieser Zuordnung nichts über die Ätiologie ausgesagt werden soll, da man immer mehr zur Überzeugung kommt, daß diese Einteilung nicht in ihrem vollen Umfang gültig ist. So haben Waksman und Bullington [40], deren Experiment mit dem vorliegenden fast identisch ist, neben 75% nicht granulomatösen Uveitiden auch noch 25% mit granulomatösen Veränderungen der Iris gefunden. Sie kamen zur Überzeugung, daß man von der pathologisch-anatomischen Form nicht zwingende Rückschlüsse auf die Ätiologie ziehen dürfe.

Die verschiedenen eingangs erwähnten Kriterien legen eine immunologisch bedingte Genese nahe. Die Suche nach dem Antigen verlief bisher erfolglos. Es bleibt die Frage offen, ob an dieser Reaktion Zellen teilnehmen, die Antikörper bilden oder aber auf andere Weise den entzündlichen Prozeß aufrecht erhalten können. In diesem Sinne von Bedeutung sind einerseits die Mastzellen, die im allgemeinen bei Antigen-Antikörper-Reaktion durch ihre Histamin- und Serotoninfreisetzung weitgehend für die entzündliche Reaktion verantwortlich sind [47], andererseits die Histiozyten, die evtl. die Fähigkeit haben, sich in Plasmazellen umzuwandeln, und nicht zuletzt die Plasmazellen selbst, denen ja stets die Rolle der Antikörper-Bildner zugesprochen wird [46].

In unserem Material ist auffällig, daß sich die Mastzellen relativ früh stark vermehren, bald zur Degranulation übergehen, um schließlich fast ganz zu verschwinden. Gleichzeitig mit der Degranulation der Mastzellen ist der Höhepunkt der Histiozytenproliferation erreicht und wenig später tauchen die ersten plasmazellulären Elemente auf.

Nun stellt sich aber noch die Frage nach dem Ort der Antikörper-Produktion [32]. Die Tatsache der raschen Zellvermehrung im Infiltrat und im Exsudat weist zwar sehr auf eine lokale Entstehung hin, doch wäre es bei der starken Vaskularisation der Uvea ebenso gut möglich, daß die Zellen hämatogen dorthin gelangen. Einigen Autoren [31, 44, 45] ist es im Experiment gelungen, die Antikörper-Produktion durch Plasmazellen im Auge selbst nachzuweisen. Daneben läßt sich aber gerade bei der vorliegenden Versuchsanordnung, bei der die Uveitis nur Teil einer Allgemeinerkrankung ist, mindestens eine primäre Antikörper-Produktion außerhalb des Auges, eventuell im Bereiche der Injektionsstelle, nicht ausschließen. Dies würde die eingangs er-

wähnte Möglichkeit unterstützen, daß eine Komponente des Bindegewebes an der Injektionsstelle mit Hilfe oder in Verbindung mit dem Adjuvans zum Antigen wird und eine Sensibilisierung bewirkt, welche infolge des ubiquitären Vorkommens des Bindegewebes im ganzen Körper zur spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion führen kann [16].

Durch das Experiment von *Steffen* und *Formanek* [33] konnte diese Theorie zwar nicht bewiesen, aber doch erhärtet werden. Es gelang ihnen nämlich durch eine andere experimentell auslösbare Erkrankung — den Lathyrismus — deren Substrat das Bindegewebe ist, die Ausbildung der Adjuvans-Arthritis zu unterdrücken und eine bestehende Arthritis durch die Erzeugung eines Lathyrismus abzuschwächen. Umgekehrt konnte aber durch die Freund-Arthritis der Lathyrismus nicht beeinflußt werden. Bedenkt man weiterhin, daß diese «Adjuvans-Arthritis» nicht nur in einer Polyarthrit, sondern einer Uveitis anterior, einer Tendinitis, Peritendinitis, Periostitis, Balanitis, Colitis und Urethritis besteht, deren histologische Bilder einander weitgehend entsprechen [25, 27], so spricht dies ebenfalls für eine Systemerkrankung [11, 26, 39].

Diese Kombination von Arthritis, Uveitis und Befall der Schleimhäute ist beim Menschen im Rahmen des rheumatischen Formenkreises sehr gut bekannt [6, 14, 18, 35]. Andererseits entsprechen aber auch die histologischen Veränderungen der Uveitis bei einer Kollagenose genau dem Bild der hier beschriebenen experimentellen Uveitis [15]. Daß im Rahmen einer solchen Allgemeinerkrankung exquisit die vorderen Uveaabschnitte befallen werden, weist auf eine Parallele bei der menschlichen Uveitis hin. Auch beim Menschen können aus bisher ungeklärten Gründen ganz bestimmte Abschnitte der Uvea isoliert erkranken. Die vorderen Anteile neigen viel eher zu einem akuten, häufig passagären, die hinteren eher zu einem subakut bis chronischen Verlauf. Diese Erfahrung kann durch die hochakute, und meist günstig verlaufende experimentelle Uveitis anterior der Ratte nur bestätigt werden.

Abschließend möchte ich noch kurz auf einige Arbeiten eingehen, die sich auch mit der Histologie der experimentellen Uveitis befassen. Alle Autoren beschreiben einheitlich ein vorwiegend mononukleäres Bild, in den Einzelheiten aber bestehen große Unterschiede.

Waksman und *Bullington* [40] bekamen trotz absolut gleicher Versuchsanordnung andere Resultate als wir. Wie bereits erwähnt, konnten sie schon am 1. Krankheitstag Plasmazellen nachweisen. Andererseits fanden sie bei immerhin 25% ihrer Fälle granulomatöse Veränderungen der Iris, wobei diese eher reversibel waren als die häufiger beobachteten nicht granulomatösen.

Collins [7, 8] und *Aronson* [2, 3] sensibilisierten Kaninchen durch mehrmalige intramuskuläre oder intraperitoneale Injektion von homologer und zum Teil heterologer Uvea mit Freund-Adjuvans. *Collins* [7, 8] erzielte eindeutige granulomatöse Veränderungen, wobei das histologische Bild dem der sympathischen Ophthalmie sehr ähnlich war. *Aronson* [2, 3] dagegen betont ausdrücklich, daß er im Gegensatz zu *Waksman* [40] keine granulomatösen Veränderungen im Auge finden konnte. Dabei ist auch die Hauptlokalisation der Augenläsionen bei beiden Autoren verschieden. Während *Aronson* [3] nur eine Uveitis anterior nachweisen konnte, fand *Collins* [7, 8] eine Panuveitis. *Wacker* [38] wiederum, der ein fast identisches Versuchsmodell hatte, beschreibt vorwiegend eine Zyklitis und Chorioiditis und nur sehr selten eine leichte Iritis.

Ähnlich wie wir unterstreicht *Larsen* [17] im Rahmen einer nicht granulomatösen Uveitis, eine frühe intensive Mastzellenvermehrung, deren Rückgang von einer Zunahme der Plasmazellen abgelöst wird, obwohl er eine völlig andere Technik und andere Versuchstiere benutzte. Er erzeugte die Uveitis beim Kaninchen durch eine einmalige intravitreale Injektion von Pferdeserum.

Zimmermann und *Silverstein* [49], die dasselbe mit Ovalalbumin machten, fanden anfangs eine akute Entzündungsreaktion der vorderen Uvea und des Glaskörpers von sehr polymorphem Charakter, vom 5. Tag an auch ein mononukleäres Bild mit zahlreichen unreifen Plasmazellen, deren Differenzierung etwa am 15. Tag abgeschlossen war.

Luntz et al. [19], die auf verschiedene Art bei Meerschweinchen eine experimentelle Uveitis erzeugten, fanden, daß das histologische Bild unabhängig ist von der Art der Uveitiserzeugung, von der Antigenkonzentration und in gewissen Grenzen von Antigen selbst. Auch *Wacker* [38] konnte mit zwei verschiedenen Antigenen das gleiche Bild erzeugen. Ganz im Gegensatz dazu beschreiben *Silverstein* und *Zimmermann* [30] eine ausgespro-

chene Änderung des Bildes durch Variation der Antigenkonzentration. Für diese Erfahrungen sprechen auch unsere Resultate, da schon durch die Modifikation des Tuberkelstammes im Freund-Adjuvans solch auffällige Unterschiede erzielt wurden [20]. Dem steht allerdings die Tatsache gegenüber, daß beim Ersatz der Tuberkelbakterien durch andere Mykobakterien [8, 11, 26] und sogar durch *Nocardia asteroides* [10] gleiche Resultate erhalten wurden.

Eine andere Gruppe von Autoren [1, 4, 5, 23, 24, 28, 29, 43] erzeugte eine experimentelle Uveitis durch ein- oder mehrmalige Antigen-Injektionen ins Auge selbst mit oder ohne nachfolgende intravenöse Reinjektion, oder durch eine einmalige Antigeninjektion ins Auge nach vorheriger Allgemeinsensibilisierung. In diesen Arbeiten werden histologische Augenveränderungen beschrieben, bei denen es sich zwar z. T. auch um vorwiegend mononukleäre Entzündungen handelt, obwohl sie von einer prinzipiell andern Versuchsanordnung ausgehen.

Die besprochenen Experimente legen den Schluß nahe, daß sowohl das klinische als auch das histologische Bild der experimentellen Uveitis nicht nur von der Wahl des Antigens, dessen Konzentration und Applikation abhängen, sondern daß noch zahlreiche und bisher unbekannte Faktoren eine Rolle spielen.

Zusammenfassung

Durch eine einmalige Injektion von Freundschem Adjuvans konnte bei 4—5 Wochen alten Ratten eine Arthritis und bei einigen Tieren eine Uveitis erzeugt werden.

Die Arthritis trat nach einer konstanten Latenzzeit von 10 bis 16 Tagen an einem oder mehreren Gelenken auf.

Der Beginn einer Uveitis, deren Dauer und Schweregrad sehr stark variierten, konnte klinisch frühestens am 13. und spätestens am 39. Tag festgestellt werden.

Die histologische Augenuntersuchung ergab im allgemeinen eine reine Uveitis anterior. Die Veränderungen hatten den Charakter einer nicht granulomatösen mononukleären Entzündung mit diffusem Befall der Iris und des Ziliarkörpers.

Das histologische Bild wird im Hinblick einer immunologisch bedingten Genese der endogenen Uveitis besprochen, wobei die

Annahme einer Reaktion vom verzögerten Typ naheliegt. Die Möglichkeiten des spezifischen Antigens dieser experimentellen Uveitis werden diskutiert.

Abschließend wird ein kurzer Überblick über einige Arbeiten, die sich mit der Histologie der experimentellen Uveitis befassen, gegeben.

Summary

A single injection of Freund-Adjuvans (dead mycobacteria of tuberculosis in mineral oil) to 4–5-week-old rats produced arthritis, and in some animals uveitis.

The arthritis involved one or several joints after a latent period of 10 to 16 days. The duration and severity of uveitis varied a great deal and its onset could be clinically established between 13 and 39 days after the inoculation.

The ocular histopathology showed as a rule a clear cut anterior uveitis. The changes had the character of a non-granulomatous mononuclear inflammation with diffuse iris and ciliary body involvement. The possibilities of a specific antigen in this experimental uveitis are discussed.

In conclusion, a short survey of works dealing with the histology of experimental uveitis is given.

Résumé

Une injection unique d'« adjuvant de Freund » a provoqué une arthrite chez des rats de 4–5 semaines, et une uvéite chez quelques bêtes.

L'arthrite apparut après un temps de latence constant de 10–16 jours dans une ou plusieurs articulations.

Le début d'une uvéite, dont la durée et la gravité varièrent fortement, put être décelé cliniquement le plus tôt au 13^e et le plus tard au 39^e jour.

L'examen histologique de l'œil montra généralement une uvéite antérieure pure. Les modifications avaient le caractère d'une inflammation mononucléaire non granulomateuse, avec atteinte diffuse de l'iris et du corps ciliaire.

L'image histologique est discutée en considération d'une genèse immunologique de l'uvéïte endogène, ce qui amène à accepter l'idée d'une réaction à retardement. Les possibilités de l'antigène spécifique de cette uvéïte expérimentale sont discutées.

L'auteur termine par une brève revue de quelques publications sur l'histologie de l'uvéïte expérimentale.

Literatur

1. Akutagawa, T.: Pathology of experimental endophthalmitis. Acta soc. ophthalm. jap. 67: 1848-1853 (1963).
2. Aronson, S. B.; Hogan, M. I. and Zweigart, P.: Homoimmune uveitis in the guinea pig. I. General concepts of auto- and homoimmunity methods, and manifestations. Arch. Ophthalm., Chicago 69: 105-109 (1963).
3. Aronson, S. B.; Hogan, M. I. and Zweigart, P.: Homoimmune uveitis in the guinea pig. III. Histopathologic manifestations of the disease. Arch. Ophthalm., Chicago 69: 208-219 (1963).
4. Aronson, S. B.: The homoimmune uveitis in the guinea-pig. Ann. N.Y. Acad. Sci. 124: 365-376 (1965).
5. Böke, W. und Dieckhus, B.: Experimentelle tuberkulo-allergische Uveitis. Klin. Mbl. Augenheilk. 142: 162-169 (1963).
6. Böke, W.: Immunopathologie als Problem der Ophthalmologie. Klin. Mbl. Augenheilk. 143: 14-56 (1963).
7. Collins, R. C.: Experimental studies on sympathetic ophthalmia. Amer. J. Ophthalm. 32: 1687-1699 (1949).
8. Collins, R. C. and Collins, M. D.: Further experimental studies on sympathetic ophthalmia. Amer. J. Ophthalm. 36: 150-161 (1953).
9. Elschsig, A.: Studien zur sympathischen Ophthalmie. Graefes Arch. Ophthalm. 76: 459-473, 509-576 (1910).
10. Flax, M. H. and Waksman, B. H.: Further immunologic studies of adjuvant disease in the rat. Int. Arch. Allergy 23: 331-347 (1963).
11. Formanek, K.; Rosak, M. und Steffen, C.: Weitere Untersuchungen über die experimentelle Arthritis der Ratte. Int. Arch. Allergy 24: 39-59 (1964).
12. Foss, B.: Experimental anaphylactic iridocyclitis. Acta path. microbiol. scand. Suppl. 81: 1-128 (1949).
13. Freund, J.; Casals-Ariet, J. and Genghof, D. S.: The synergistic effect of paraffin-oil combined with heat-killed tubercle bacilli. J. Immunol. 38: 67-79, 140.
14. Goldmann, H.: Auge und Rheumatismus. Praxis 50: 163-166 (1961).
15. Hervouet, F.: Pathology of endogenous uveitis. Int. ophthalm. clin. 5: 713-754 (1965).
16. Hogan, M. J.: Similarities of ocular, joint and other tissues: Anatomic and histochemical observations. In: Maumenee and Silverstein, Immunopathology of Uveitis, pp. 39-63 (Williams and Wilkins, Baltimore 1964).
17. Larsen, G.: Experimental uveitis. Acta ophthalm., Kbh. 39: 231-258 (1961).

18. *Leopold, I. H.*: Immunologic aspects of experimental uveitis. In: *Maumenee and Silverstein, Immunopathology of Uveitis*, pp. 1-19 (Williams and Wilkins, Baltimore 1964).
19. *Luntz, M. H.; Selzer, G. and Sacks, M. I.*: Experimental uveitis. *Amer. J. Ophthal.* 59: 373-382 (1965).
20. *Meier, V.*: Experimentelle Uveitis bei der Ratte. Abhängigkeit der Uvea-erkrankung von der Zusammensetzung des Freund-Adjuvans. *Graefes Arch. Ophthal.* 173: 293-308 (1967).
21. *Miescher, A.*: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der sympathischen Ophthalmie. *Ophthalmologica* 130: 128-150 (1955).
22. *Nishi, T.*: Etudes expérimentales sur l'ophtalmie sympathique des lapins sensibilisés au blanc d'œuf. *Acta soc. ophthal. jap.* 60: 49-54 (1956).
23. *Oesterlind, G.*: Experimental studies into the pathogenesis of allergic inflammation in the uveal tract. *Acta ophthal., Kbh.* 28: 139-162 (1950).
24. *Pacynska, J.*: Experimental sensitization uveitis. *Arch. Immun. Ther.* 11: 85-104 (1963).
25. *Pearson, C. M.; Waksman, B. H. and Sharp, J. T.*: Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. V. Changes affecting the skin and mucous membranes. Comparison of the experimental process with human disease. *J. exp. Med.* 113: 485-509 (1961).
26. *Pearson, C. M.*: Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in the rats given adjuvants. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 113: 485-509 (1956).
27. *Pearson, C. M. and Wood, F. D.*: Studies of polyarthritis and other lesions induced in the rats by injection of mycobacterial adjuvant. I. General clinical and pathologic characteristics and some modifying factors. *Arthr. Rheumat.* 2: 440-459 (1959).
28. *Schnellmann, D. C. and Aronson, S. B.*: The relationship between auto-antibody and sympathetic uveitis. *Arch. Ophthal., Chicago* 75: 213-217 (1966).
29. *Selzer, G.; Luntz, M. H. and Sacks, M. I.*: Experimental uveitis. II. *Amer. J. Ophthal.* 61: 1396-1400 (1966).
30. *Silverstein, A. M. and Zimmermann, L. E.*: Immunogenic endophthalmitis produced in the guinea-pig by different pathogenic mechanisms. *Amer. J. Ophthal.* 48: 435-447 (1959).
31. *Silverstein, A. M.*: Ectopic antibody formation in the eye: pathologic implications. In: *Maumenee and Silverstein, Immunopathology of Uveitis*, pp. 83-110 (Williams and Wilkins, Baltimore 1964).
32. *Stavitsky, A. B.*: The origin of antibodies. In: *Maumenee and Silverstein, Immunopathology of Uveitis*, pp. 64-82 (Williams and Wilkins, Baltimore 1964).
33. *Steffen, C.; Formanek, K. und Timpl, R.*: Hemmung der Adjuvans-Arthritis durch Lathyrismus. *Z. ImmunForsch.* 128: 451-467 (1965).
34. *Suie, T. and Dodd, M. C.*: An immunologic study of rabbits sensitized with homologous uveal tissue. *Amer. J. Ophthal.* 39: 377-384 (1955).
35. *Švec, V. and Vykydal, M.*: The 'rheumatic' aetiology of uveitis. *Čs. Oftal.* 18: 304-305 (1962).
36. *Turk, J. L.*: Die Immunreaktion vom verzögerten Typ und ihre Bedeutung in der Medizin. *Triangel, Basel* 7: 275-280 (1966).

37. Vannas, S.; Nordman, A. and Teir, H.: Uveitis resembling sympathetic ophthalmia induced by sensitization of intraperitoneally implanted eye. *Acta ophthalm.*, Kbh. 38: 618-634 (1960).
38. Wacker, W. B. and Lipton, M. M.: Experimental allergic uveitis. Homologous retina as uveitogenic antigen. *Nature*, Lond. 206: 253-254 (1965).
39. Waksman, B. H.; Pearson, C. M. and Sharp, J. T.: Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. II. Evidence that the disease is a disseminated immunologic response to exogenous antigen. *J. Immunol.* 85: 403-417 (1960).
40. Waksman, B. H. and Bullington, B. J.: Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. III. Lesions of the eye. *Arch. Ophthalm.*, Chicago 64: 751-762 (1960).
41. Waksman, B. H. and Wennersten, C.: Passive transfer of adjuvant arthritis in rats with living lymphoid cells of sensitized donors. *Int. Arch. Allergy* 23: 129-139 (1963).
42. Wakuzawa, A.: Studies on experimental uveitis. I. Experimental uveitis produced by the load of Freund-Type-Adjuvant. *Acta soc. ophthalm. jap.* 64: 78-88 (1960).
43. Wakuzawa, A.: III. Experimental uveitis due to adjuvant contained haemolytic streptococci. *Acta soc. ophthalm. jap.* 64: 2801-2815 (1960).
44. Witmer, R.: Antibody formation in the rabbit eye, studied with fluorescein-labeled antibody. *Arch. Ophthalm.*, Chicago 53: 811-824 (1955).
45. Witmer, R.: Experimentelle Studien zur lokalen Antikörperbildung im Auge. *Docum. ophthalm.* 11: 148-154 (1957).
46. Witmer, R.: Etiological problems in uveitis. *Acta XIX Conc. Ophthalm.* 2: 1124-1127 (1962).
47. Witmer, R.: Endogene Entzündungen des Auges. *Ophthalmologica* 147: 217-228 (1964).
48. Woods, A. C.: Endogenous Inflammation of the Uveal Tract (Williams and Wilkins, Baltimore 1961).
49. Zimmermann, L. E. and Silverstein, A. M.: Experimental ocular hypersensitivity. Histopathologic changes observed in rabbits receiving a single injection of antigen into the vitreous. *Amer. J. Ophthalm.* Pt. II: 48: 447-465 (1959).

Abschließend möchte ich Herrn Prof. R. Witmer für die Anregung zu dieser Arbeit und für die freundliche Mithilfe herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Fräulein Dr. A. C. Martenet und Herrn Dr. R. Rentsch für die Unterstützung bei der Ausführung der Experimente.

